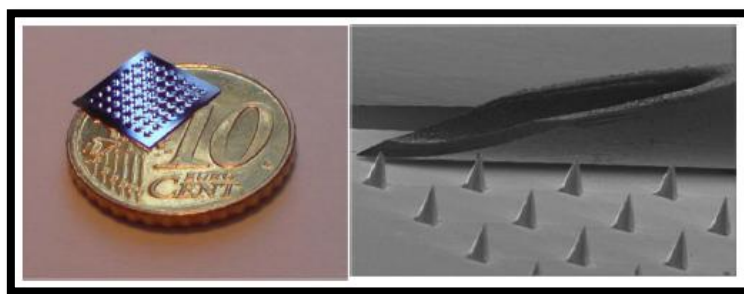


КАРАКТЕРИЗАЦИЈА И ЕВАЛУАЦИЈА НА МИКРОИГЛИ ЗА ТРАНСДЕРМАЛНА АПЛИКАЦИЈА НА ЛЕКОВИ

Вовед

Употребата на микроигли за првпат е опишана во патент од 1976 година од страна на *Alza Corporation*, но такви микроуреди не било возможно да се изработат се до деведесеттите години од минатиот век кога се развива микроелектрониката и со тоа се овозможува дизајнирање на микронски или субмикронски структури. Првиот научен труд кој ја прикажува употребата на микроигли за трансдермална апликација е објавен во 1998 година. Микроиглите претставуваат цврсти или шупливи цевчиња чија што должина изнесува од **50 – 900 μm** , а надворешниот дијаметар главно е помал од **300 μm** . Микроиглите се минимално инвазивни уреди кои го пробиваат најнадворешниот слој на кожата, *stratum corneum*, формирајќи водени канали преку кои лековите можат да дифундираат до кожната микроциркулација. Микроиглите претставуваат комбинација на трансдермалните пачеви и хиподермалната (поткожна) инјекција. Основни карактеристики на микроиглите се тоа што од една страна пенетрираат доволно длабоко низ кожата овозможувајќи пристап до кожната микроциркулација, но од друга страна се доволно кратки за да се спречи стимулација на нервите во кожата и можно крвавење. Микроиглите можат да се изработат од материјали со различни карактеристики како што се метали, силикон, јаглехидрати и полимери. Во суштина, овие уреди многу повеќе наликуваат на поткожните инјекции отколку на трансдермалните фластери. Микроиглите кои се користат за трансдермална апликација на лекови може да се класифицираат во две категории: **цврсти** и **шупливи микроигли**. Во категоријата цврсти микроигли се разликуваат **необложени**, **обложени** и **растворливи микроигли**.



Слика бр.1. Големина на микроигли во споредба со: (а) монета, (б) хиподермална игла

Микрофабрикација

Микрофабрикацијата е технологија прилагодена за изработка на микронски игли кои се минимално инвазивни, но способни да ги испорачуваат лековите низ надворешниот слој на кожата (*stratum corneum*). Производството и изработката на микроигли ги комбинира традиционалните индустриски методи и новите стратегии за изработка. Повеќето производители користат еден или комбинација на следните процеси: микромоделирање (анг.

micromoulding), ласерско сечење на материјали, литографија и влажно и суво гравирање. Првите микроигли биле изработени од силикон со метод на фотолитографија и длабоко реактивно јонско гравирање што подразбира и примена на микроелектромеханички системи. Микроиглите изработени од силикон се поостри од микроиглите изработени од метали и полимери, меѓутоа, процесот на изработка е скап и постои опасност од кршење и задржување на силиконот во кожата.

Процесот на производство на цврсти и шупливи микроигли, како и калапот за производство на растворливи микроигли, претежно се одвива во **3 фази**: нанесување, калапирање и гравирање. Под **нанесување** се подразбира формирање на тенок филм со дебелина од неколку нанометри до 100 nm. Понатаму, со примена на некои од литографските методи (фотолитографија, литографија со електронски сноп, литографија со микроскопија на атомски сили итн.) на формиранит филм се пренесуваат калапи (**калапирање**). Наредниот чекор е засекување и формирање дизајн на површината на материјалот со примена на силна киселина или каустично средство (**гравирање**).

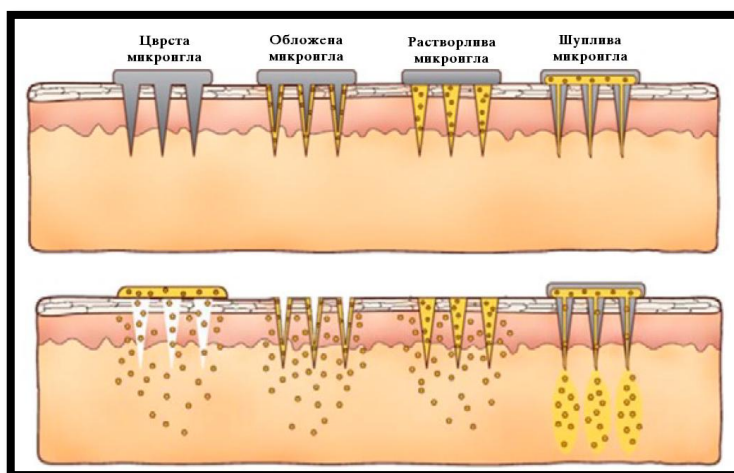
Процесот на изработка на растворливите микроигли главно се состои од неколку фази: припрема на калапот, излевање, вбригување на растворени течни материјали (главно полимери од природно или синтетско потекло), сушење и отстранување на калапот. Меѓутоа, во текот на спроведувањето на некои од овие фази на производство неопходна е примена на висока температура или органски растворувачи што може да ја наруши стабилноста на лековите, особено на пептидите и протеините. Освен тоа, за да се обезбеди целосно полнење на микропорите на калапите, во процесот на производство често се применува покачен притисок, центрифугирање, вакуум или комбинација на овие процеси.

Видови на микроигли

Поголемиот дел од микроиглите наменети за олеснување на транспортот на лекови се цврсти, обложени, шупливи, растворливи и хидрогел - формирачки системи. Процесот на апликација на цврстите микроигли се одвива во два чекори: иглите ја пробиваат кожата, се отстрануваат, привремено зголемувајќи ја пропустливоста на кожата и олеснувајќи ја пасивната дифузија на лекот од резервоарот кој обично е во форма на фластер или топикална формулација аплицирана на местото на вметнување на микроиглата.

Обложените микроигли (обложени со лековитата супстанција) го пробиваат SC по што облогата која што го содржи лекот се раствора, а активната супстанција се депонира во кожата. Растворливите микроигли вообичаено се изработени од полимери или шеќери при што лекот е инкорпориран во самата микроигла и се ослободува по растворање на микроиглата.

Механизмот на делување на шупливите микроигли е сличен на традиционалните инјекции. Под дејство на притисок се доставува течна формулација низ точно дефиниран канал на микроиглата. Хидрогел - формирачките микроигли (набаврувачки микроигли) се развиени во поново време и се изработени од полимери. Откако ќе се вметнат во кожата тие апсорбираат течност при што матриксот поминува во гелирана состојба. Тоа овозможува дифузија на лекот (кој е сместен во посебен резервоар) низ хидрогелот (матриксот).



Слика 2. Различни видови на микроигли

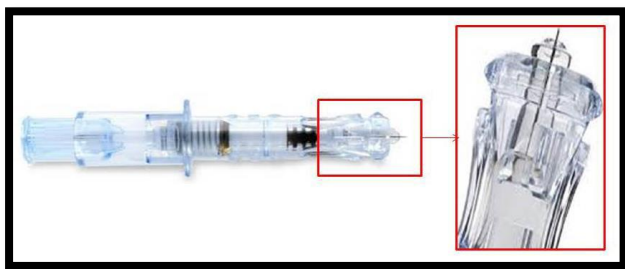
Предности и недостатоци на микроигли

Болката и непријатноста кои се јавуваат при парентералната администрација на лекови, а која е неопходна во одредени ситуации поттикнало развој на т.н. „системи без игла“ кои исто како и парентералните препарати локално ќе го испорачаат лекот во различни слоеви на кожата или негова дистрибуција до системската циркулација. Ваквите инјекциони системи се засноваат на низи од многу мали микроигли кои можат да бидат видени само под микроскоп. Но, тие од страна на пациентите не се перципираат како игли, бидејќи не предизвикуваат болка ниту пак крвавење. Други предности на микроиглите се тоа што нема ракување со игли, потребна е минимална обука за нивно самостојно користење, едноставен начин на нивно отстранување и точно дозирање. Меѓу другото, во самиот систем може да има вградено резервоар на лек кој ќе обезбеди складирање на лекот за подолг временски период (на пример, лекот може да биде во форма на маслена суспензија). Ваквите системи се особено погодни за апликација на мали количини лек во дермисот (на пример, вакцини). Со примената на микроиглите се спречува ефектот на метаболизмот на прв премин и се обезбедува висока биорасположивост. Покрај наведените предности, микроиглите поседуваат и одредени недостатоци како појава на иритација или алергиска реакција, можност од кршење на иглата поради малиот дијаметар и локална инфламација доколку количината на лек аплицирана поткожно е висока.

Одобрени препарати на основа на микроигли за испорака на лекови

Првиот ваков интрадермален систем кој добил одобрение од Европската комисија и Европската агенција за лекови (*European Medicines Agency – EMA*) е **BD Soluvia™** (*Becton Dickinson*) кој се користи за испорака на вакцината против инфлуенца (вакцината против инфлуенца се среќава во промет под заштитните имиња **IDFlu®**, **Intanza®** и **Fluzone Intradermal®**) и содржи шуплива микроигла со должина од 1.5 mm наменета за интрадермална вакцинација. Друг BD производ е **Onvax™** кој претставува систем на микроигли со должина од 200 µm и предизвикува микроабразија на кожата, односно

нарушување на бариерата на SC и испорака на вакцина (на пример, вакцина против антракс).



Слика бр. 3. BD Soluvia™ – систем за трансдермална испорака на вакцината против инфлуенца со употреба на шуплива микроигла

Donelly и неговите соработници постигнале успешна трансдермална испорака на 5 – аминокиселина во биоадхезивен фластер кој бил аплициран на кожа претходно третирана со микроигли. Постојат голем број на одобрени медицински и козметички производи кои користат микроигли, а се достапни на пазарот низ целиот свет. Прв таков продукт одобрен од FDA е **DermaRoller®** кој претставува цилиндричен ролер чија што површина е покриена со цврсти, метални микроигли кои имаат должина од 0.2 – 2.5 mm. Пократките игли се специјално дизајнирани за домашна употреба од страна на самите пациенти за да се подобри текстурата на кожата, а подолгите се користат во клинички цели за третман на лузни и хиперпигментација. За првпат бил пуштен во промет низ Европа во 1999 година, а сега е достапен низ целиот свет.

Друг производ којшто се заснова на оригиналната технологија на Macroflux® е систем за испорака на паратироиден хормон (**ZP – PTH patch**, заштитена технологија – патент, *Zosano Pharma*, САД). Овој систем е составен од адхезивна мембрана со микроструктури изработени од титан, а обложени со формулација на паратироиден хормон и се применува со помош на соодветен апликатор. Една од главните предности на овој производ е подобрената стабилност на формулацијата на собна температура, за разлика од моментално достапните раствори за инјекции на овој хормон кои се чуваат исклучиво во фрижидер. ZP – PTH фластерот моментално претставува еден од најсовремените системи кога се работи за обложени цврсти микроигли и со неговата примена би можело да се отстранат сите недостатоци на постоечките течни формулации (нестабилност на течните формулации и деградација на лековитата супстанција, услови на складирање, економичност на дистрибуцијата).



Слика 4. Систем за испорака на паратироиден хормон со помош на апликатор за повеќекратна употреба *Zosano Pharma* (ZP PTH Patch)

Заклучок

Резултатите од направените истражувања покажуваат подобрена комплијанса од страна на пациентите, особено кога се работи за хронични болести (како што е на пример, дијабетес, Паркинсонова болест, Алцхајмерова болест и др.) и рутинска вакцинација. Развиени се повеќе методи на микрофабрикација, а направени се и бројни обиди за модификација и поедноставување на веќе постоечките традиционални техники што од своја страна овозможува изработка на различни иновативни дизајни на крајни производи кои се базираат на технологијата на микроигли. Освен во медицински цели, сведоци сме и на сè поголемата примена на микроиглите во козметички цели. На глобално ниво, секојдневно се прават напори за развој на ефикасни микроигла – производи кои би добиле одобрение за ставање во промет од страна на регулаторните органи како FDA, Европската комисија и Европската агенција за лекови.

Автори:
Проф.д-р Бистра Ангеловска
Доц.д-р Елена Дракалска
Маг.фарм. Ана Митева
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“-Штип

Користена литература:

- Andrey V Malkovskiy, S. M. (2015). Transdermal Delivery of Functional Collagen Via Polyvinylpyrrolidone Microneedles. *Annals of Biomedical Engineering* , 43 (12), 2978-2990.
- Banga, A. K. (2011). *Transdermal and Intradermal Delivery of Therapeutic Agents: Application of Physical Technologies*. CRC Press .
- Changyoon Baek, M. H.-H. (2011). Local transdermal delivery of phenylephrine to the anal sphincter muscle using microneedles. *Journal of Controlled Release* , 154 (2), 138-147.
- Donnelly RF, M. D. (2008). Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. *Journal of Controlled Release* , 129 (3), 154-162.
- Dorian Liepmann, U. O. (2009). In vivo evaluation of a microneedle-based miniature syringe for intradermal drug delivery. *Biomedical Microdevices Biomed Microdevice*, 11 (5), 943-950.

Sonja Vučen, N. B. (2014). Microneedles – physical enhancers for trans(dermal) drug delivery . *Arch.farm. Review article* , 295-321.

Yeu-Chun Kim, J.-H. P. (2012). Microneedles for drug and vaccine delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* , 64 (14), 1547–1568.

Yeu-Chun Kim, M. R. (2011). Enabling skin vaccination using new delivery technologies. *Drug Delivery and Translational Research* , 1 (1), 7-12.